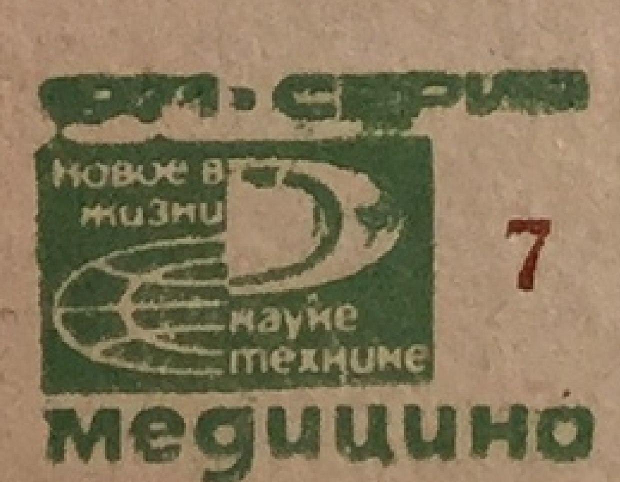

А. Н. КУДРИН

ЛЕКАРСТВА НЕ ТОЛЬКО ЛЕЧАТ...



7



А. Н. Кудрин,
доктор медицинских наук

ЛЕКАРСТВА НЕ ТОЛЬКО ЛЕЧАТ...

(Отрицательные виды взаимодействия лекарственных средств с организмом)

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЗНАНИЕ»
Москва 1971

Кудрин Александр Николаевич

К88. Лекарства не только лечат...

М., «Знание», 1971. 32 с. («Новое в жизни, науке и технике», серия «Медицина», 7).

На полках аптек появляется множество новых, самых разнообразных лекарств. Вместе с полученными ранее они являются мощным оружием в борьбе против болезней. Однако в последние годы все больше обнаруживаются теневые стороны массового применения отдельных препаратов. О причинах неблагоприятных последствий медикаментозного лечения, о предупреждении их рассказывает эта брошюра, рассчитанная на самого широкого читателя.

5-2-1 613

Т. п. 1971 г. № 107

СОДЕРЖАНИЕ

АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ КУДРИН

Лекарства не только лечат...

Редактор А. Поликарпов
Обложка В. Провалова
Худож. редактор В. Конюхов
Тех. редактор Г. Качалова
Корректор А. Пузакова

А 09075. Сдано в набор 28/IV-1971 г. Подписано к печати 10/VI-1971 г. Формат бумаги 60×90/16. Бумага типографская № 3. Бум. л. 1,0. Печ. л. 2,0. Уч.-изд. л. 1,86. Тираж 174 000 экз. Издательство «Знание». Москва, Центр, Новая пл., д. 3/4. Заказ 1008. Типография Всесоюзного общества «Знание», Москва, Центр, Новая пл., д. 3/4.
Цена 6 коп.

Введение

Современная медицина широко использует лекарственные средства для профилактики и главным образом лечения заболеваний. Невозможно себе представить ни в настоящем, ни в будущем медицину без применения широкого арсенала разнообразных лекарственных препаратов.

Если медицина в начале века располагала 200 основными лекарственными средствами, созданными за всю предшествующую многовековую историю медицины и химии, то теперь, к 70-м годам XX века, их насчитывается свыше 4000.

Лекарства разнообразного назначения, созданные в первой половине XX века, оказали несомненно положительное влияние на здоровье населения.

Однако наряду с несомненной пользой лекарств и других средств химии появились все более очевидные отрицательные явления.

К настоящему времени накопилась труднообозримая литература о различных осложнениях лекарственного лечения, появились разнообразные термины для обозначения отрицательных явлений при назначении лекарственных средств. Увеличение существующих ранее видов отрицательного действия лекарств и появление новых связано с целым рядом обстоятельств. Имеет значение какая-либо недоброкачественность препарата, возникшая в момент его производства, хранения или применения. Определенная часть отрицательных воздействий связана с обилием лекарственных средств. Врачу стало трудно запомнить все особенности применения новых препаратов.

Существенной причиной нарастания отрицательных явлений при приеме лекарств является самолечение и фармакомания (любовь к лекарствам) некоторых врачей и пациентов.

В настоящее время назрела необходимость разобраться в сложных проблемах отрицательного действия лекарств.

Фармакология и ее роль в изыскании лекарств

В число основных задач **химико-фармацевтической фармакологии** входят изыскание новых лекарственных препаратов, разработка научных основ для создания простых и сложных лекарственных форм, поиск новых методов для фармакологического и биологического контроля за качеством лекарственных препаратов и лекарственным сырьем различного происхождения. Главными целями химико-фармацевтической фармакологии являются создание теорий для целенаправленного поиска новых эффективных лекарственных препаратов с минимумом отрицательного действия на организм, разработка теоретических и рациональных основ комбинирования лекарственных препаратов и получения многокомпонентных лекарственных форм, первоначальное изучение механизмов лечебного и отрицательного действия лекарственных средств, установление их зависимости от структуры препарата и лекарственной формы. Химико-фармацевтическая фармакология, представляя собой фундаментальную основу фармакологии, является связующим звеном между медико-биологической фармакологией, клинической фармакологией и естественными науками. Ее разрабатывают в научно-исследовательских институтах химико-фармацевтического профиля, преподают на фармацевтических и химических факультетах.

Медико-биологическая фармакология изучается на медицинских факультетах и разрабатывается в научно-исследовательских институтах биологического и медицинского профиля. Она продолжает изучение механизмов действия лекарственных препаратов, стремится познать молекулярную сущность действия лекарств на живой организм.

Клиническая фармакология изучает действие новых лекарственных препаратов на здоровых и больных людях. Она устанавливает показания и противопоказания, вырабатывает рациональные схемы применения и дозирования лекарств, уточняет особенности и механизмы действия лекарств, производит оценку лечебной эффективности и качества лекарственного препарата, выявляет его возможные отрицательные стороны.

Любое новое лекарственное средство проходит длительное

и тщательное экспериментальное исследование. Обычно такие исследования продолжаются 10—15 лет. Затем новое фармакологическое вещество проходит в течение одного, двух и более лет клинические испытания. И только после этого фармакологический комитет Министерства здравоохранения СССР разрешает применять лекарственное средство в клинической практике. При благоприятных результатах широкого использования нового лекарственного препарата он может быть включен в фармакопею. Мы видим, что рождение нового лекарства — это длительный процесс тщательных фармакологических исследований и весьма продуманных заключений государственных комитетов, дающих лекарству путевку в жизнь.

Фармаколог — основная фигура в процессе изыскания нового лекарственного средства. Он оказывает весьма существенную помощь на последующих этапах превращения его в готовый лекарственный препарат.

Создание лекарства имеет всегда солидную историю многоэтапных последовательных научных исследований, промышленных разработок и разносторонней организационной деятельности фармакологов, химиков, фармацевтов. Первоначальный план целенаправленного создания нового синтетического лекарственного средства составляется фармакологами совместно с химиками. При изыскании растительного лекарственного средства привлекается, кроме того, фармакогност и ботаник.

Дальнейший этап — фармакологическое изучение различных образцов веществ на животных. Эти этапы всестороннего фармакологического экспериментального исследования являются весьма трудоемкими и длительными. Они требуют терпения и многообразных творческих усилий. Достаточно сказать, что большинство лабораторий в течение нескольких десятилетий не могут получить нового лекарственного средства, превосходящего существующие. Только крупным и длительно работающим коллективам удается создавать новые оригинальные фармакологические вещества и комплексные препараты, которые могут выдержать строгие клинические испытания.

Работа современных фармакологов и химиков-синтетиков трудна из-за отсутствия готовых теорий целенаправленных поисков новых лекарств. Поэтому приходится затрачивать массу времени на создание большого количества веществ и отбора среди них наиболее активных.

Вслед за многими творческими этапами работы начинаются всесторонние экспериментальные исследования положительных и возможных отрицательных сторон действия препарата.

Может быть, грядущим поколениям фармакологов, опи-

рающимся на нынешний опыт и теории, будет легче создавать новые лекарственные препараты, но пока эта работа очень трудна и дорогостояща.

Отрицательное взаимодействие лекарств с организмом

За последние два десятилетия произошло значительное увеличение научных публикаций об осложнениях лекарственного лечения. В 1968 г. пленум Всероссийского научного общества терапевтов обсудил эту проблему и опубликовал в 1970 г. под редакцией Е. М. Тареева труды — «Побочное действие лекарства». В 1969 г. издана монография Е. Я. Северовой «Неспецифическая реакция больных на лекарства (лекарственная болезнь)», написанная с использованием обстоятельных материалов, накопленных в клинике. В том же году вышла монография А. М. Чернуха и П. Н. Александрова — «О тератогенном действии химических лекарственных веществ».

Всесоюзный научно-исследовательский институт медицинской и медико-технической информации Министерства здравоохранения СССР выпускает ежемесячно в виде отдельных брошюр экспресс-информацию — «Побочное действие лекарственных веществ». Реферативный журнал «Фармакология. Химиотерапевтические средства. Токсикология» имеет постоянный раздел «Лекарственная и судебная токсикология», в котором публикуется ежегодно около 300 рефератов работ. К настоящему времени накопилось обилие литературы об отрицательных явлениях фармако- и химиотерапии.

Во всех странах происходит заметное увеличение различных осложнений при назначении лекарственных средств. До 1968 г. в английской литературе сообщалось о появлении различных отрицательных реакций при медикаментозном лечении в среднем у 15% людей. Но уже в 1968 г. американские авторы наблюдали отрицательные реакции при медикаментозной терапии у 35% лечившихся.

Происходит постоянное увеличение смертельных случаев при введении пенициллина. Во Франции с 1953 по 1956 г. частота возникновения смертельных случаев при введении пенициллина возросла в 12 раз. В США ежегодно умирает при введении пенициллина около 300 человек.

Лекарственные осложнения связаны со многими проблемами биологии, медицины, социального и экономического развития государства. В настоящее время по числу отрицательных явлений, наблюдаемых от приема лекарств, на первом месте стоят США, за ними идут капиталистические страны Европы и Азии. Сейчас известно свыше 500 препаратов,

вызывающих осложнения со стороны крови. Примерно такое же количество препаратов может вызывать неожиданные поражения печени, почек и сосудистой системы.

В СССР отрицательные явления медикаментозного лечения встречаются значительно реже. Имеют место осложнения при применении антибиотиков, сульфаниламидов, противостолбнячной сыворотки и других лекарств.

Наибольшее количество тяжелых отрицательных явлений вызывают различные антибиотики. Но и такие давно употребительные средства, как пирамидон, аспирин, фенацетин, также весьма нередко стали вызывать осложнения. Широкое распространение антикоагулянтов привело к появлению кровотечений и кровоизлияний в органы. Иные из этих осложнений могут быть смертельными.

Осложнения, возникающие в процессе лекарственного лечения и после окончания его, имеют весьма разнообразную клиническую картину. Они по своему течению могут быть кратковременными (в пределах минут и часов), средней длительности (несколько дней) и длительными (несколько недель, месяцев, лет).

По степени тяжести отрицательные влияния лекарств имеют чрезвычайно широкий диапазон колебаний, начиная от кратковременного ощущения боли, различных дерматитов и кончая стойким поражением отдельных органов и смертью человека.

Скорость проявления отрицательного действия лекарств имеет также чрезвычайно большое различие. При внутривенном и ингаляционном введении оно может возникать через несколько секунд, при внутримышечном, подкожном, энтеральном — через несколько минут. Независимо от пути введения лекарства отрицательные явления могут обнаружиться через несколько часов, дней и недель с момента начала терапии. В большинстве случаев они не обнаруживаются при проведении первого курса лечения, производя лишь сенсибилизацию организма. Зато при проведении повторного курса этим же препаратом (или сходным с ним по химическому строению) нежелательное действие может возникнуть быстро, в течение первых минут и часов после введения.

При рассмотрении лекарственных осложнений возникают многие научные и организационные проблемы. Среди них первостепенное значение имеет выяснение причин неуклонного возрастания таких осложнений. Уже сейчас можно усмотреть определенную связь между нарастанием разнообразных отрицательных реакций организма и применением постоянно увеличивающегося количества медикаментозных средств.

В настоящее время выпускается свыше 4000 различных лекарственных веществ. Кроме того, врачами выписывается значительное количество комбинированных лекарственных

препаратов. Однокомпонентные и многокомпонентные лекарства изготовляются различными фирмами, которые дают им свои названия. Ныне существует свыше 40 000 наименований лекарственных препаратов. Такое обилие, естественно, приводит к нерациональному их использованию.

Значительное увеличение отрицательных явлений при медикаментозном лечении, происшедшее за последние десятилетия, связано главным образом с созданием и выпуском новых медикаментов. По данным Нью-Йоркской медицинской академии, 90% рецептов, выписанных врачами за 1962 г., включили лекарства, которые появились только за последние 15 лет.

За последние 10 лет в США объем работ по изысканию новых лекарств возрос в 7—8 раз. Ежегодно здесь получается в среднем около 40 новых препаратов.

В 1959—1965 гг. объем производства лекарственных препаратов в СССР увеличился в 2,8 раза по сравнению с 1958 г. За этот период было выпущено более 200 новых препаратов.

Постоянные усилия в поиске новых лекарственных средств диктуются запросами практической медицины. Хотя требования к качеству и безопасности вновь выпускаемых препаратов значительно повысились, полностью исключить отрицательные реакции при индивидуальной непереносимости того или иного лекарства пока не представляется возможным.

Возникает естественный вопрос, наблюдались ли отрицательные действия лекарств в предшествующие периоды развития медицины? Какой характер они имели?

Уже во времена Гиппократа было известно, что лекарственные средства при одних обстоятельствах оказывают желаемое лечебное действие, а при других — вызывают нежелательные, ухудшающие здоровье человека. В связи с этим приходится признать удачным греческий термин Pharmacon, обозначающий одновременно две противоположности одного средства — лекарство и яд.

В последующие века накапливались наблюдения практических врачей о ядовитом (отрицательном) действии лекарств растительного, животного и минерального происхождения. Но лишь в 30-х годах XIX столетия французский ученый М. Орфила начал изучать токсическое действие ядов и лекарств в экспериментах на животных. В 1852 г. исследователь выпустил двухтомный трактат о токсичности лекарственных и ядовитых средств в зависимости от доз, лекарственной формы, различных путей их введения в организм, скорости поступления в кровь, а также о лечении отравлений. М. Орфила рассмотрел работы, опубликованные до его исследований начиная с 1475 г., и весьма глубоко по тем временам проник в сущность развития токсического действия ядов и лекарств.

Примерно в то же время русский ученый А. П. Нелюбин, являющийся основоположником научной фармакологии и фармации и занимавшийся акушерством и терапией, создал учение о токсическом действии лекарств и ядов на организм человека, а также разработал методы их исследования в жидкостях и органах трупов.

Еще в 1824 г. А. П. Нелюбин установил прочное соединение ртути с белком в органах отравленных людей. По современным представлениям А. П. Нелюбину удалось доказать образование лекарственного антигена, которое, как недавно установлено, лежит в основе появления аллергических реакций. Хотя в то время не было, конечно, понятия об аллергии, оба выдающихся ученых — М. Орфила и А. П. Нелюбин — пришли к убеждению, что токсическое (ядовитое) действие лекарств зависит от многих совокупностей: физико-химических свойств лекарственных средств, их доз, путей введения, скорости поступления в кровь, состояния организма и т. д.

Несмотря на усилия многих врачей, фармакологов и фармацевтов, успехи фармакотерапии были скромными. Влиятельная австрийская школа терапевтов во главе с И. Шкодой в конце 70-х годов XIX века провозгласила терапевтический (лекарственный) нигилизм, основным содержанием которого был отказ от большинства лекарств ввиду их малой лечебной ценности и выраженного отрицательного действия. В 1881 г. в Берлине Л. Левин выпустил книгу «Побочное действие лекарств. Клинико-фармакологическое руководство», в которой была собрана литература, как писал автор, о явлениях «ненормального действия лекарственных веществ». В 1892 г. вышло второе издание этой книги. В ней отрицательное действие лекарств рассматривалось по фармакологическим группам и отдельным препаратам. Л. Левин подробно описал симптомы нежелательного действия более чем 180 лекарственных средств на отдельные органы человека. При подробном рассмотрении его книги с современной точки зрения можно установить, что различные изменения в органах и тканях связаны с недоброкачественностью лекарственного средства, с его передозировкой или нерациональным методом введения в организм либо же с врожденной индосинкразией к малым дозам лекарственного вещества. Ряд отрицательных явлений свидетельствует об индивидуальной непереносимости отдельными людьми некоторых лекарств при повторных курсах их назначения. Почти половина всех тогдашних лекарственных средств у некоторых людей вызывала различные формы дерматитов, отечности слизистых оболочек, расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта.

Указанные нежелательные явления лекарственной терапии полностью укладываются в симптомокомплекс аллергических

реакций, наблюдаемых от применения как давно известных лекарств, так и новых лекарственных средств.

В 80-е и 90-е годы XIX века врачи начали вырабатывать противопоказания для назначения медикаментов. К концу XIX века у врачей сложилось убеждение о необходимости подбора соответствующего лекарства в соответствующей дозе для данного человека. Фармакотерапевтический нигилизм начал сдавать свои позиции и окончательно рассеялся в первой половине нашего века, когда в 10-х годах были получены органические препараты мышьяка, в 20-х — противомалярийные, в 30-х — сульфаниламиды, в 40-х — антибиотики и многие другие эффективные средства.

Начиная с середины нашего века в представлениях врачей вновь стал возрождаться фармакотерапевтический нигилизм, вызванный постоянным возрастанием отрицательных реакций людей на лекарственные препараты.

Однако у врачей есть выход из этого временного затруднительного положения.

Классификация взаимодействия лекарств с организмом

Сейчас применяется слишком много собирательных терминов для обозначения как неблагоприятных кратковременных реакций, так и стойких осложнений, возникающих у человека после назначения лекарственных препаратов. Среди них можно указать следующие наиболее часто применяемые термины: токсическое действие лекарств, лекарственная болезнь, осложнения лекарственного лечения и др.

Обилие синонимов всегда вносит затруднения. Наиболее целесообразным, как нам представляется, применять общий собирательный термин — отрицательное действие лекарственных средств. Этот термин более приемлем с точки зрения материалистической диалектики, которая рассматривает всякое состояние как результат взаимодействия и развития противоположных тенденций и противоречивых явлений.

Для обозначения противоположных состояний в точных науках применяются термины «плюс» и «минус», «дифференциал» и «интеграл». В науках же описательных для обозначения противоположных состояний и реакций употребляются термины «положительное» и «отрицательное». Поэтому после назначения лекарств возникающий желательный лечебный эффект называют положительным, нежелательный — отрицательным. Употребление этих терминов облегчит применение машинных способов для анализа экспериментальных и клинических данных о наличии отрицательных видов действия у лекарственных препаратов.

В настоящее время не существует единой общепринятой

классификации отрицательных явлений лекарственного лечения. К ней можно приблизиться лишь после составления фармакологической классификации, а также патофизиологической, патоморфологической и ряда клинических классификаций. Желательно, чтобы каждая из них смогла отразить различные и вполне определенные клинические состояния, связала их с механизмами возникновения, определила непосредственные причины, вызвавшие эти состояния, перечислила те препараты, после приема которых возникает отрицательный (нежелательный) эффект. Каждая из таких классификаций необходима для обобщения уже имеющегося громадного материала, она может ускорить изучение отрицательных видов действия медикаментов.

На Льежском симпозиуме в июле 1957 г. была принята первоначальная, естественно, упрощенная классификация нежелательного действия лекарственных препаратов, которая может явиться основой для создания в будущем полной классификации.

Она имеет следующий вид:

1. Передозировка
   - а) абсолютная
     - непосредственная
     - кумуляционная
   - б) относительная
2. Непереносимость
3. Побочное действие
   - а) специфическое
   - б) неспецифическое
4. Вторичное действие
5. Индосинкразия
6. Повышенная чувствительность — аллергические реакции

Для клиницистов уже сейчас необходимы классификации синдромов (взаимосвязанных болезненных признаков) отрицательного действия медикаментов на органы, функциональные системы, организм в целом.

Сегодня известно около 500 лекарственных препаратов, могущих вызвать поражения печени. Примерно такое же количество препаратов вызывает иногда поражения почек, системы кроветворения. Известны препараты, которые отрицательно действуют и на другие органы и системы.

Остановимся на лекарственных поражениях **печени.** Клиническая картина медикаментозного повреждения этого органа сопровождается желтухой или общим тяжелым состоянием (комой). Биохимическим показателем повреждения клеток печени является повышение в крови активности глютамино-щавелевоуксусной трансаминазы. При гепатоканакулярном повреждении (заболевании протоков печени) к этому прибавляется повышение в крови активности сывороточной щелочной фосфатазы.

Самым ранним лабораторным признаком лекарственного поражения печени считают нарушение процесса выделения печенью бромсульфафталеина.

Лекарственные поражения печени по механизму их возникновения можно разделить на три основные группы. Одна из них обусловлена действием веществ на этоплазму (повреждение паренхимы), другая — нарушением секреторной и экскреторной функций печени без повреждения ее паренхимы, третья — изменением активности ферментов печени.

По морфологическим изменениям лекарственные гепатиты можно разделить на три основных варианта: острая циклическая форма гепатита (подобно болезни Боткина), токсическая дистрофия печени, холестатический гепатит. Все они могут закончиться циррозом (сморщиванием) печени.

В последующем, на основании клинических, патофизиологических, биохимических и морфологических изменений в печени можно произвести классификацию отрицательно действующих на орган лекарственных средств. Их вначале делят на холестатические и цитотоксические. Затем, по мере изучения механизмов, в каждой группе выделяют подгруппы. Одну из подробных классификаций можно представить в следующем виде:

1. Вещества, оказывающие прямое действие на печень и вызывающие ее ожирение и некроз: водорастворимые галогены (фторотан, хлороформ, трихлорэтилен, ДДТ), спирт этиловый, соединения мышьяка, 6-меркаптопурин, фосфор, сернокислое железо.

2. Вещества с прямым гепатотоксическим действием, вызывающие внутрипеченочный холестаз: метилтестостерон, гормональные контрацептивные средства для приема внутрь.

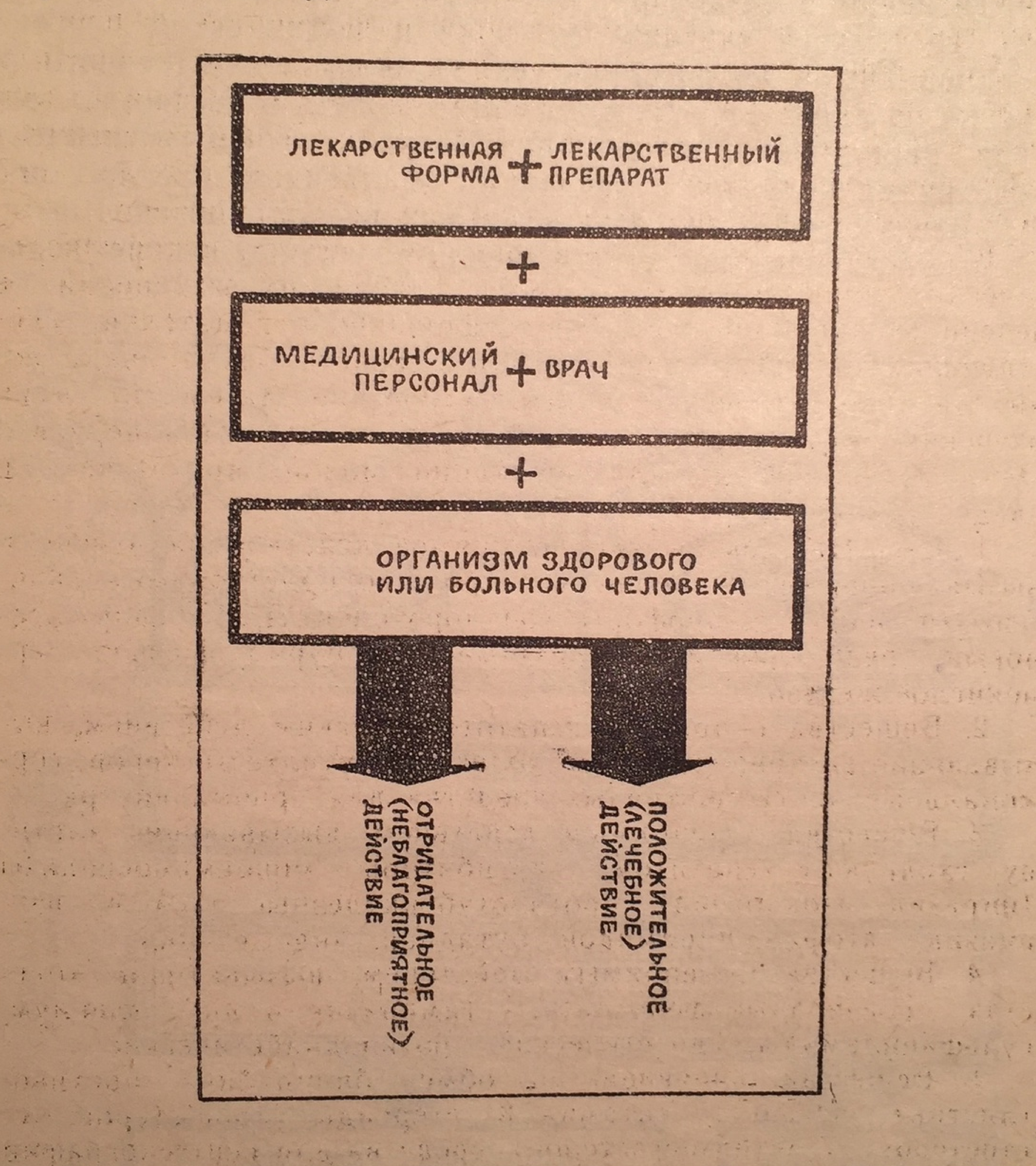
3. Вещества с непрямым действием, вызывающие картину, сходную с гепатитом: ингибиторы моноаминоксидазы (ипразид, изокабазид), противотуберкулезные (ПАСК, изониазид), атофан, пирамидон, бутадион, индометацин.

4. Вещества с непрямым действием, вызывающие холестаз: производные фенотиазина (аминазин и др.), элениум, сульфаниламиды, синтетические противодиабетические.

5. Вещества, влияющие на обмен билирубина: противоглистные экстракты, витамин К, стероиды (прогестерон, тестостерон, 17-метилтестостерон), средства для рентгенографии желчного пузыря (билигност, йопаксин, бунамиодил).

6. Вещества, оказывающие непрямое действие на печень при повышенной чувствительности организма к сульфаниламидам, пенициллину, стрептомицину, оксациллину, эритромицину, синтомицину, левомицетину и т. д. Примерно по такой же схеме можно составить классификацию лекарственных средств, вызывающих поражения других органов и систем организма.

При анализе всех случаев неблагоприятного состояния организма или его органов и тканей после назначения лекарств необходимо определить непосредственного «виновника». Установлению его помогает логическое уравнение, от взаимодействия составных частей которого развивается как отрицательное, так и положительное (лечебное) действие лекарства (см. схему).



Рассмотрение объектов, могущих породить отрицательное действие лекарств, удобнее начать с первого члена уравнения (схемы). Если лекарственные препараты некачественные, то специалисты с помощью физико-химических методов исследования, а также фармакологических и биологических методов контроля за качеством лекарств могут установить непосредственные конкретные причины отрицательных влияний и определить меры фармацевтической профилактики.

Если же лекарственный препарат соответствует самым

высоким стандартам, то необходимо рассмотреть причины наступившего отрицательного действия, зависящие от врача и его помощников. Здесь могут иметь место самые разнообразные факторы, относящиеся как к компетенции врача, так и к добросовестности среднего медицинского персонала. Если были учтены основные требования современной медицинской науки и медицинского искусства, а также выполнены правила применения и введения в организм лекарственного препарата, то следует считать, что врач и медицинский персонал не повинны в неблагоприятном явлении лекарственного лечения. В таких случаях приходится думать о несчастном случае, наступившем в силу индивидуальной несовместимости организма больного с данным лекарственным препаратом.

Все многообразие отрицательных реакций организма, которые наступают после применения различных лекарственных

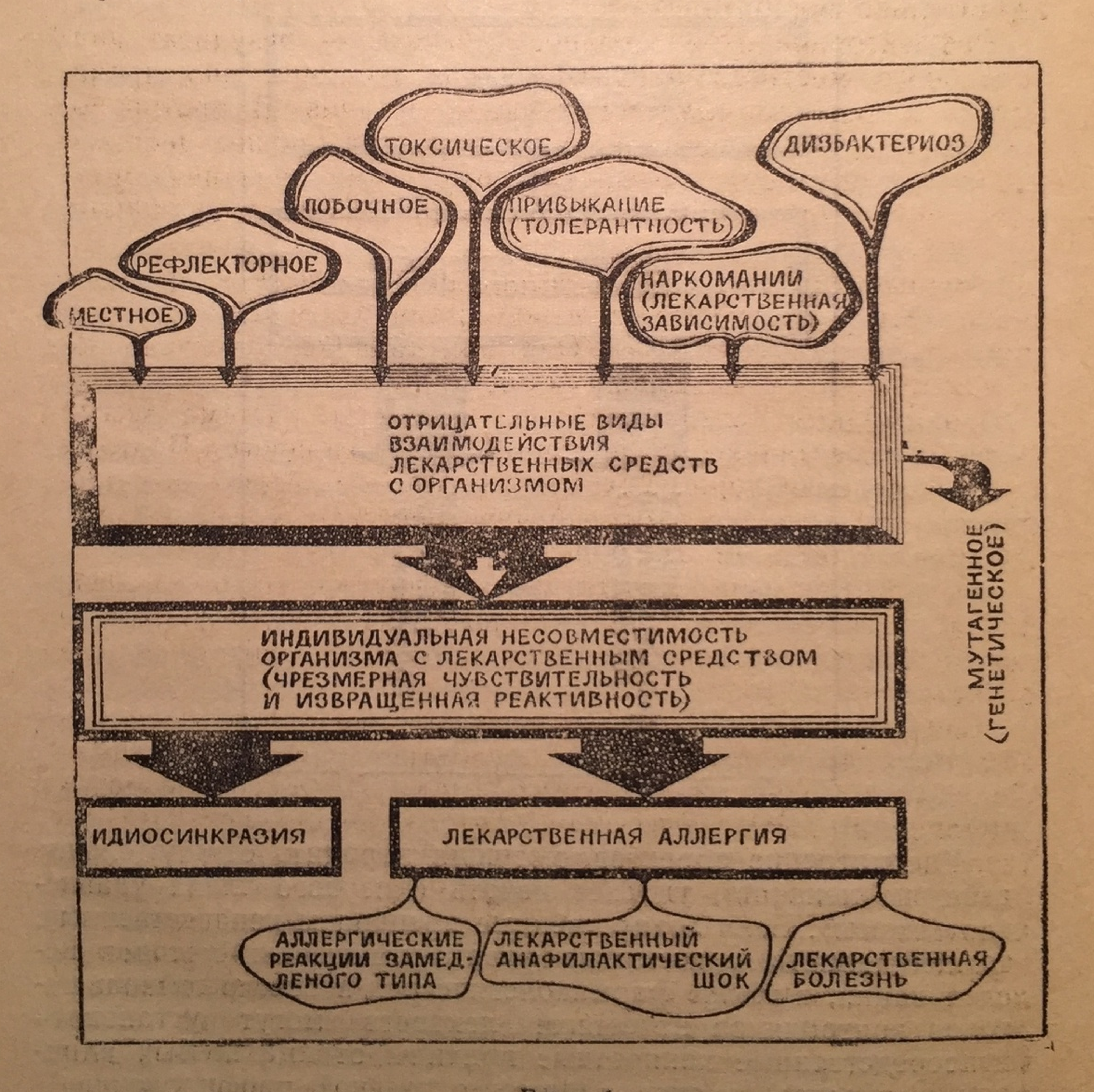


Рис. 1

не повинны в неблагоприятном явлении лекарственного лечения. В таких случаях приходится думать о несчастном случае, наступившем в силу индивидуальной несовместимости организма больного с данным лекарственным препаратом.

Все многообразие отрицательных реакций организма, которые наступают после применения различных лекарственных

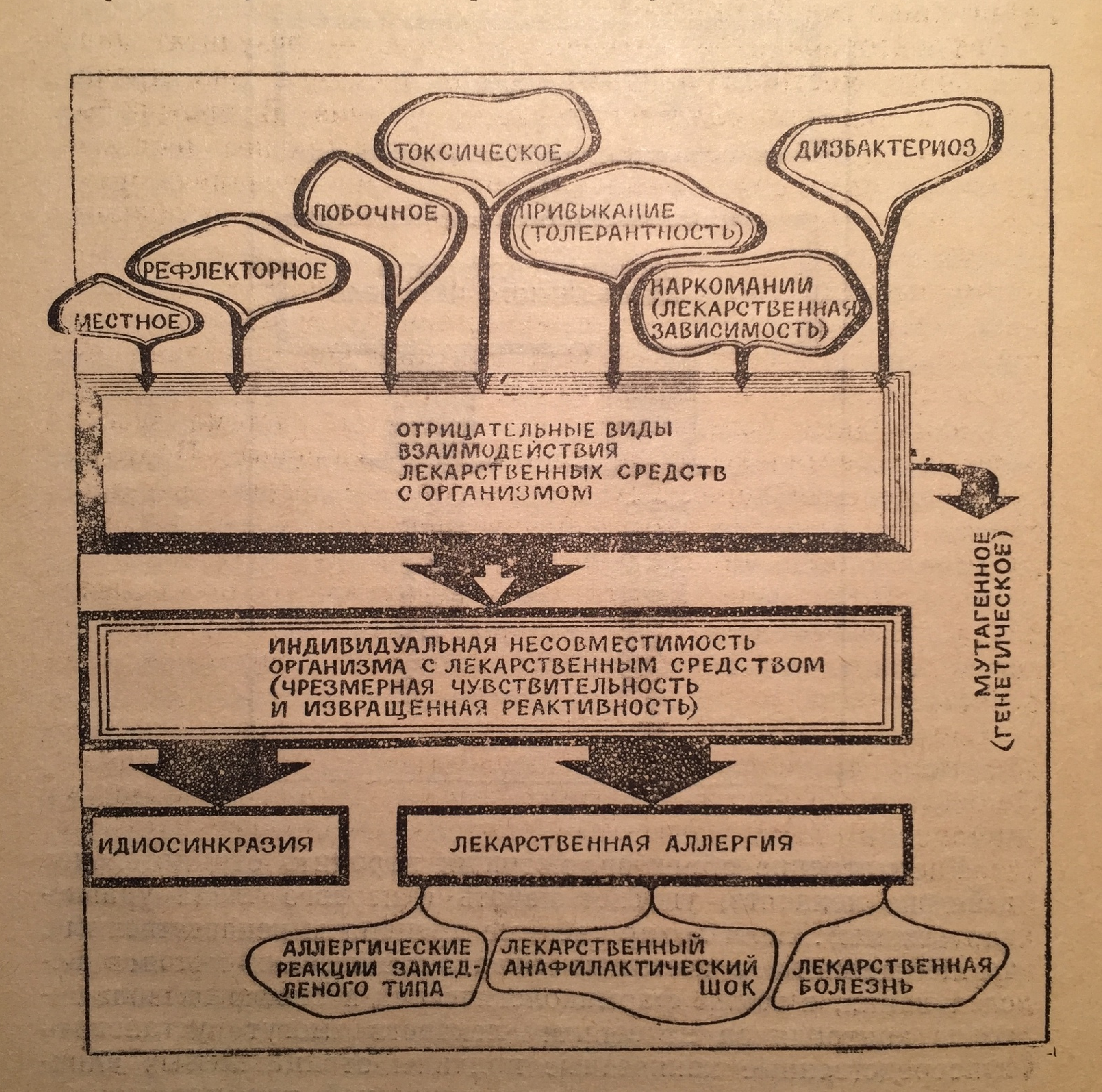


Рис. 1

препаратов животного, растительного, минерального и синтетического происхождения, можно классифицировать следующим образом (рис. 1). Любой вид отрицательного действия лекарственных средств, указанный на рисунке, является вероятностной реакцией, зависящей от многих составных величин. Все виды, расположенные наверху, можно предвидеть, учитывая уже сами свойства препарата.

Местное отрицательное действие проявляется при прямом соприкосновении лекарственного вещества или лекарственной формы с тканями на путях введения в организм. Благодаря уменьшению концентрации вещества (можно, скажем, запивать порошки и таблетки водой) применения защитных средств (молоко, крахмальная слизь и др.), а также рациональной техники парэнтерального введения иногда удается полностью избежать местное раздражающее действие или значительно ослабить его.

Рефлекторное отрицательное действие — результат значительного местного раздражающего действия, оно проявляется в виде торможения функции органов. В противоположность этому умеренное местное раздражающее действие лекарства приводит к рефлекторному стимулированию органов и может быть, при обычной чувствительности организма, положительным.

Побочное отрицательное резорбтивное действие препаратов зависит от специфического действия их молекул на различные системы организма. Оно, как правило, отчетливо обнаруживается при повышенных дозах.

Пораженные болезнью ткань, орган или система всегда более чувствительны и реактивны, чем здоровые. Поэтому при применении пороговых или умеренных средних доз препарата его отрицательное побочное действие может не проявиться или быть минимальным.

Если невозможно снизить дозу вещества, то тогда дают дополнительные препараты, которые устраняют отрицательное побочное действие (например, прозерин, карбахолин, слабительные).

Следует отметить, что побочное действие препаратов может быть не только отрицательным, но и положительным. Например, сердечные гликозиды, обладая успокаивающим влиянием на ЦНС, косвенным образом увеличивают диурез, устраняют явления застойного происхождения в других органах. Стимуляторы ЦНС — кордиамин, коразол, стрихнин и другие обладают к тому же положительным действием на сердце. Термином «побочное действие» лекарств в фармакологии обозначают прямое специфическое или опосредствованное, косвенное действие вещества на системы организма, которые не затронуты болезненным процессом. Вот почему этот термин не следует использовать как собирательный для обо-

значения всех отрицательных явлений лекарственного лечения, дабы не вносить в эти трудные проблемы ненужную путаницу.

Отрицательное побочное резорбтивное действие можно предсказать на основе фармакодинамики вещества и регулировать с помощью различных доз лекарства или же с помощью дополнительного назначения препаратов. Например, одним из побочных действий антибиотиков является гиповитаминоз. Поэтому одновременно с их назначением надо дополнительно вводить витамины.

Токсическое действие лекарственных средств может быть общим, а может поражать лишь отдельные органы. Салицилаты, хинин и другие препараты вызывают временное угнетение слуха, в то время как ряд антибиотиков (группа мономицина, стрептомицина и др.) может вызвать необратимую глухоту. Основной причиной токсического действия названных лекарств является чрезмерная концентрация их в крови и избыточное накопление во внутреннем ухе.

Общее или избирательное токсическое действие вызывается абсолютным превышением разовых, суточных и курсовых доз препаратов. Чаще оно наблюдается в результате относительной передозировки, возникающей при назначении обычных средних доз тем больным, у которых имеется функциональная недостаточность системы обезвреживания лекарственных веществ (чаще печени или почек). Относительная передозировка может проявиться уже при первом назначении средней дозы лекарства, но более отчетливо токсические симптомы выступают при длительном лечении вследствие кумуляции (накопления) вещества в крови и органах.

У людей с недостаточной деятельностью печени или почек даже минимальные дозы лекарств создают надежную концентрацию в крови и обеспечивают лечебный эффект.

Привыкание организма (толерантность) представляет собой уменьшение или полную утрату положительного эффекта при длительном применении данного лекарства. Оно наблюдается при лечении многими лекарственными веществами и возникает спустя несколько недель после постоянного применения лекарства. Привыкание — общебиологическое свойство. Оно наступает и у микроорганизмов, если дозы химиотерапевтических средств недостаточны. Для преодоления привыкания необходима смена лекарственных препаратов и перерывы в их приеме.

Наркомании возникают от злоупотребления лекарствами, действующими в различных направлениях на нервную и психическую сферы. Предрасполагающими факторами для их развития являются слабость нервно-психического состояния человека, различные тягостные физические (боль) и психические страдания (страх, депрессия, конфликты), а также

преступность. Наркомания — отчетливо выраженная страсть к употреблению лекарственных средств и иных продуктов природного и синтетического происхождения с целью облегчения тягостного состояния, улучшения настроения, своеобразного опьянения, а также ухода от реальной действительности в мир своеобразных извращенных несбыточных грез. Наркомания, как правило, развивается вследствие подпольной продажи наркотиков.

Дизбактериоз — нарушение естественного нормального состава микрофлоры кожи и слизистых оболочек — наступает как результат гибели сапрофитной (полезной) микробной флоры под влиянием антибиотиков широкого спектра действия (тетрациклины, левомицетин и др.). Отсутствие задерживающего влияния сапрофитной флоры на болезнетворные микробы приводит к дополнительной инфекции (белым грибком, протеем, золотистым стафилококком, синегнойной палочкой и др.). Для профилактики кандидозов одновременно с антибиотиками назначают нистатин и леворин. Для лечения применяются комбинированные антимикробные препараты.

Дизбактериозы возникают чаще всего у ослабленных больных и на фоне дачи кортикоидных гормонов. Поэтому одновременно с назначением антимикробных средств проводится укрепляющее лечение. Эффективная и массовая профилактика дизбактериозов сводится к ограничению назначения антибиотиков широкого спектра действия (следует отметить, что за рубежом примерно в 90% случаев антибиотики назначаются без достаточных на то показаний).

Тератогенное, т. е. уродующее, действие медикаментозных средств на плод зависит от многих свойств материнского организма и от стадий развития плода. Структурные и функциональные дефекты развития плода возникают, как правило, в период бластогенеза и органогенеза (в первые 3—4 месяца от начала оплодотворения). Уродующее действие на плод чаще всего могут вызывать антибиотики, антибластомогенные, гормональные и другие лекарственные средства. К повреждающему влиянию медикаментозных средств наиболее чувствительны быстроделящиеся клетки всех тканей эмбриона, а у взрослого организма — система белого ростка костного мозга. К отрицательному действию медикаментов также чувствительны ДНК, РНК, ферментные системы рибосом, связанные с синтезом структурного, ферментного и иммунного видов белков. Уродства могут проявляться в разных формах, иметь явный вид или находиться в скрытом от простого наблюдения состоянии.

Дефекты умственного развития и аномалии поведения могут быть связаны с нарушением деятельности ДНК, РНК, рибосом и других внутриклеточных систем в нервной ткани,

а также с затруднением формирования межнейронных связей и центров ЦНС, участвующих в образовании механизмов памяти.

Профилактика медикаментозных уродств — воздержание матери от приема медикаментов во время беременности (в особенности в первые 3—4 месяца). В случае же крайней необходимости в ранний период беременности следует применять только малые или средние дозы медикаментов.

Эмбриотоксическое действие медикаментов развивается в первые недели оплодотворения, до образования плаценты. Оно является следствием токсического действия на эмбрион, а также на слизистую матки. В результате процесс имплантации и плацентации нарушается и беременность прекращается. Если наступил процесс плацентации и последующего вынашивания плода, то появляется вероятность рождения уродливого ребенка.

Эмбриотоксическое действие наступает от больших доз медикаментов. Не исключено оно и при длительном поступлении в организм женщины малых и средних доз таких веществ, которые могут накапливаться в гонадах и слизистой оболочке матки.

Мутагенное (генетическое) действие может возникнуть от применения лекарственных и иных химических средств женщиной и иногда мужчиной в период гонадогенеза и оплодотворения. Мутагенные эффекты лекарственных веществ стойко закрепляются в половых клетках и передаются по наследству (тератогенные по наследству не передаются). Мутагенный эффект могут вызвать цитостатики, уретан и другие вещества, которые активно вступают в связь с генами, молекулярной основой которых является ДНК.

Наибольшая вероятность эмбриотоксического и тератогенного действия медикаментов и иных химических средств существует в период оплодотворения и в первые две недели беременности, когда женщина еще не знает о том, что будет матерью. Поэтому мужчина и женщина, желающие иметь детей, должны хотя бы временно воздержаться от приема лекарственных средств и иных химических агентов, от принятия любых доз спиртных напитков и избыточного курения.

Бластомогенное (канцерогенное) влияние лекарственных средств практически исключается, так как они применяются сравнительно недолгое время. Для развития же опухоли у человека требуется срок приема канцерогенных веществ, измеряемый несколькими годами и десятилетиями. На существующие опухоли некоторые медикаменты могут действовать стимулирующим образом. Известно, что в искусственных условиях, при введении животным химических веществ, в том числе и медикаментов, может возникать неоплазма.

Особое место занимает ряд отрицательных явлений, воз-

никающих в результате особых биологических свойств организма. Эта группа осложнений имеет в своей основе **индивидуальную несовместимость организма** с лекарственным препаратом, которая характеризуется высокой чувствительностью к ничтожно малым количествам веществ. При этом самые разнообразные по своему происхождению, физико-химическим и фармакодинамическим свойствам вещества вызывают примерно одинаковые отрицательные изменения в организме. И сами болезненные явления, и патофизиологические и патоморфологические изменения, которые их сопровождают, не похожи ни на побочное, ни на токсическое действие ни одного из лекарственных веществ. Поэтому считается, что при индивидуальной несовместимости организма с лекарством имеется своя специфическая, извращенная реактивность, не связанная с нормальной реакцией организма на данный лекарственный препарат.

По механизмам возникновения выделяются две группы: идиосинкразия и лекарственная аллергия.

Идиосинкразия имеет наследственное происхождение и зависит от отсутствия тех или иных ферментов в организме или соответствующих систем обезвреживания данной химической группы вещества. Классическим примером идиосинкразии считается гемолитическая анемия у негров на противомалярийное средство — примахин. В эритроцитах таких больных мало фермента 6-фосфодегидрогеназы. Идиосинкразия обнаруживается при первом приеме лекарственных веществ и сохраняется всю жизнь.

Лекарственная аллергия протекает по типу ранее известных аллергических реакций, возникающих на различные бытовые, пищевые и цветочные аллергены, а также на парентерально вводимые белковые препараты (вакцины, сыворотки, кровь, плазму, инсулин и др.).

Все разновидности лекарственной аллергии обусловлены иммунологическими механизмами, приводящими к гиперэргическим реакциям на введение очень малых количеств вещества (рис. 2).

Некоторые лекарственные вещества небелковой природы являются неполными антигенами, называемыми гаптенами. Лекарственное вещество (гаптен), вступая в прочную связь с белком крови, лимфы, клеток, становится полным комплексным антигеном (чужеродным организму соединением), на который в организме через 7—12 дней образуются антитела. Затем развивается бурная реакция между таким белково-лекарственным антигеном и антителом, приводящая к выделению гистамина, серотонина и других токсически активных веществ, которые и вызывают комплекс отрицательных симптомов. Поэтому лекарственные аллергические реакции возникают в сроки после 7—12 дней от начала первого курса

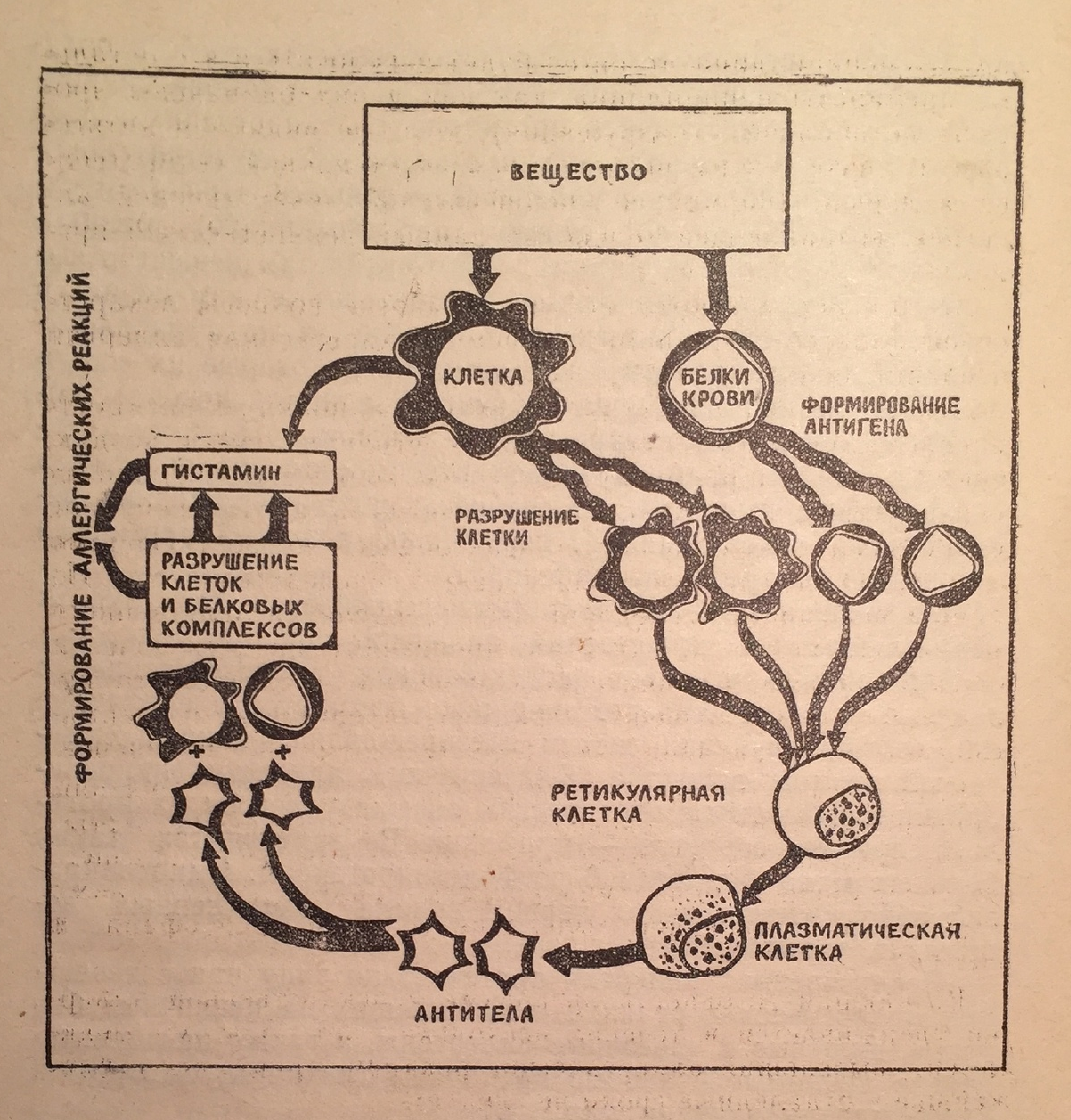


Рис. 2

назначения препарата или обнаруживаются при повторном курсе лечения после приема первой разовой дозы этого же лекарства.

Иногда аллергические реакции наступают после первого применения лекарственного средства. Это происходит из-за того, что организм, предрасположенный к аллергическим реакциям, имел ранее воздушный или пищевой контакт с этим же лекарственным средством или родственными ему в химическом отношении веществами. Например, больной, имеющий аллергию к сульфаниламидам, дает аллергические реакции при первом же введении новокаина, анестезина и всех других веществ, содержащих парааминобензойную кислоту. Это происходит оттого, что имеется химическое сходство между этими двумя группами соединений.

Если человек не переносит какой-либо из препаратов при-

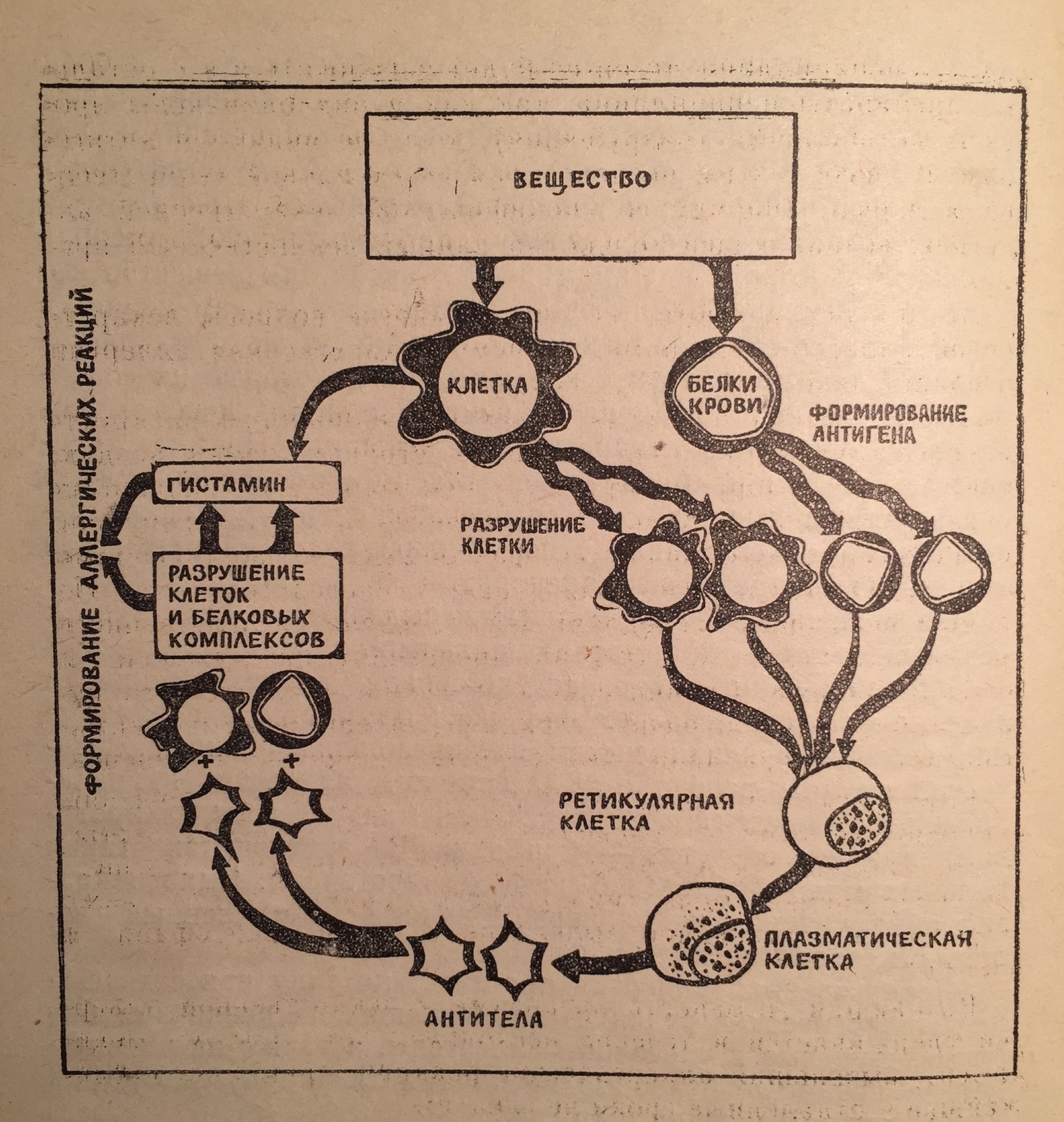


Рис. 2

назначения препарата или обнаруживаются при повторном курсе лечения после приема первой разовой дозы этого же лекарства.

Иногда аллергические реакции наступают после первого

родного пенициллина, то он не будет переносить и все остальные препараты пенициллина, так как у них одинаковы продукты метаболизма (разрушения), которые являются антигенами. В связи с этим введено понятие групповой лекарственной аллергии (наряду со специфической лекарственной аллергией, возникающей только на данный лекарственный препарат).

До сих пор остаются неясными многие вопросы лекарственной аллергии. Например, почему лекарственная аллергия возникает лишь в 10—15% случаев?

Лекарственная аллергия имеет более широкое распространение в индустриально развитых странах, где в воздух, почву и воду выбрасывается большое количество различных производственных отходов. Самолечение и злоупотребление лекарствами также являются факторами, способствующими ее росту. Определенную роль играет и наследственность. По данным некоторых исследователей, передача наследственного предрасположения к аллергии происходит по мужской и женской линиям. Сравнительное изучение показало, что родители больных близнецов страдали аллергическими дерматозами в 3,6 раза чаще, чем родители здоровых близнецов.

Клинические проявления кожной аллергии были связаны с биохимическими изменениями. При аллергических дерматозах у больных в 3,5 раза чаще обнаруживалось повышенное содержание в моче аминокислоты пролина. У них также встречается повышенное выделение с мочой триптофана и цистина.

Возникшая готовность организма к лекарственной аллергии удерживается в течение нескольких лет. Поэтому медикамент, вызвавший аллергические реакции, применять в ближайшие и отдаленные сроки не следует.

По скорости развития и тяжести течения аллергические реакции разделяются на три вида.

Аллергические реакции замедленного типа. К ним относятся крапивница, нейродермит и другие формы дерматозов, отечность слизистых оболочек, суставов, отек Квинке, феномен Артюса, бронхоспазм и другие. Они возникают у больного через несколько часов после введения медикамента. Это связано с тем, что антитела фиксируются тканями, и нужно определенное время для контакта их с лекарственным антигеном. При отмене лекарственного препарата отрицательные симптомы скоро идут на убыль и в течение нескольких дней исчезают.

Лекарственный анафилактический шок возникает внезапно, через несколько минут после введения медикамента, редко — через несколько часов. Полная картина шока развивается в первые 20—30 минут после парентерального введе-

ния: наступает удушье, боль в груди, потеря сознания, резкое падение артериального давления.

Нередко через 20—30 минут, а иногда и скорее наступает смерть.

Молниеносное или очень быстрое развитие лекарственного шока связано с наличием гуморальных антител, циркулирующих в крови. Поэтому уже при поступлении первых порций лекарственного вещества в кровь начинается реакция антигенов с антителами.

По механизму возникновения **лекарственная болезнь** представляет собой разновидность лекарственной аллергии. Лекарственная болезнь развивается при длительном медикаментозном лечении и имеет склонность к продолжительному течению даже после отмены медикаментов, вызвавших ее. Здесь наблюдается участие иммунных процессов как против медикаментов, вызвавших болезнь, так и против белковых носителей, с которыми лекарства соединились в органах.

Отмена медикаментов существенно облегчает состояние организма, но в нем еще некоторое время продолжаются аутоиммунные процессы, поддерживающие болезненное состояние. Заболевание соединительной ткани, в свою очередь, вызывает изменения в деятельности многих органов. Поражения тех или иных органов у разных индивидов, естественно, различны.

При других формах лекарственной аллергии аутоиммунные процессы кратковременны и менее выражены, так как отмена лекарства довольно скоро нормализует состояние организма. После перенесенного лекарственного шока выздоровление происходит медленнее, чем после осложнений средних степеней.

Профилактика отрицательного взаимодействия лекарств с организмом

Основная стратегия всех мероприятий по одному виду профилактики сводится к защите человека от избыточного попадания в его организм различных продуктов химии, а также к сохранению в природе естественного равновесия, дающего нам факторы здоровья.

Для фармацевтической промышленности необходима максимальная степень частоты первичных веществ, которые затем используются при синтезе или выделении природных лекарственных препаратов. Необходима также тщательная очистка лекарственных препаратов на последней стадии производства.

Если фармацевты при производстве лекарственных форм смогут устранить возможные отрицательные виды действия лекарственного препарата, смогут обеспечить адекватную скорость поступления лекарства на покровные ткани (кожу, слизистые оболочки), в кровь и органы, то они создадут лекарственные средства, приближающиеся к идеальным. Комплексом этих и других вопросов теперь занимается новая наука — биофармация.

Следующим преемственным этапом профилактики осложнений лекарственного лечения является строгое соблюдение правил, обеспечивающих чистоту лекарств в период их забора в шприцы и при введении человеку.

Условия в помещении, в котором производят инъекции лекарств, должны приближаться к условиям операционной.

Необходимо иметь раздельные шприцы для пенициллина, новокаина, витамина B_1 и других препаратов, которые чаще всего дают осложнения. Рационально иметь отдельные шприцы для введения антибиотиков и химиотерапевтических препаратов. Эта необходимость вытекает из того, что оставшиеся в шприце незначительные количества лекарства или продуктов его распада могут у чувствительного субъекта вызвать аллергические реакции. Для больных, организм которых отличается широким спектром непереносимости лекарств, целесообразно иметь индивидуальный шприц и иглы к нему.

Для ограждения медицинской сестры от аллергизации рекомендуется иметь вытяжной шкаф с умеренной силой тяги. Здесь она может производить забор лекарств из ампул в шприцы.

Весьма удобными являются шприцы-тюбики для одноразового использования. Пока они лишь начинают внедряться, но и в будущем не смогут полностью заменить шприцы.

В весьма тщательном мытье нуждаются аппараты, трубки, катетеры, иглы, используемые для капельной инфузии в вену.

Индивидуальная профилактика больного от нежелательных реакций несовместимости включает собирание анамнеза (расспроса) с целью выяснения наличия у него лекарственной идиосинкразии и аллергии. Дополнительно надо узнать, имеется ли у больного аллергия другого происхождения (пылевая, пищевая или пыльцевая), так как она увеличивает вероятность возникновения лекарственной непереносимости.

Наличие у больного в детстве эксудативного или лимфатического диатеза может служить предрасполагающим фактором для лекарственной аллергии.

Если врач сомневается в переносимости лекарства больным, он должен сделать пробы на совместимость данного человека с данным лекарственным препаратом. Можно рекомендовать две наиболее простые пробы.

Подъязычная или защечная проба. Больному дают $^1/_4$—

$^1/_3$ таблетки под язык или за щеку. Если в течение 20 минут никаких неблагоприятных явлений у него не возникает, тогда можно начинать полный курс лечения.

Проба при внутривенном введении позволяет проверить не только индивидуальную совместимость субъекта с лекарством, но также качество лекарства и эффективность мероприятий, связанных с подготовкой шприцев и забором в них лекарства. Вначале в вену вводится 0,1—0,2 *мл* раствора препарата. Затем ждут одну минуту. Если нет нежелательных явлений, то сильнодействующие лекарства продолжают вводить со скоростью 1 *мл* в минуту, а скорость введения несильнодействующих лекарств увеличивают до 2—4 *мл* в минуту.

Оба метода позволяют выявить у части больных наличие идиосинкразии или лекарственной аллергии, которая возникает немедленно (шок, отек).

Имеются также кожные пробы и пробы с кровью.

Профилактика лекарственной аллергии у аптечных работников и рабочих фармацевтической промышленности сводится к герметизации производственных процессов и уменьшению концентрации лекарств в воздухе и на коже.

В случае обнаружения лекарственной аллергии у фармацевтов и медицинских работников они переводятся на другие виды работ, которые исключают контакт с данной группой лекарств (при контакте с другими группами лекарств у них может не наблюдаться аллергических реакций, и они остаются здоровыми).

В случае выявления непереносимости к лекарству врач заносит эти сведения в индивидуальную карту больного и разъясняет ему о недозволенности дальнейшего приема данного лекарственного препарата и других препаратов из этой же химической группы. Например, при непереносимости бензилпенициллина больной не должен применять также и другие препараты пенициллина (включая и полусинтетические).

Следует уберечь больных и от приема лекарственных препаратов из близких в химическом отношении лекарственных групп, так как здесь имеет место образование одинаковых или весьма сходных метаболитов, которые являются антигенами. Например, при непереносимости к новокаину и анестезину наблюдается непереносимость к сульфаниламидам. И наоборот.

Фармакология сейчас вступила в новый период целенаправленного создания оригинальных лекарственных препаратов, которые лишены аллергенных и токсических свойств или в которых они сведены до минимума.

Решение этой задачи является весьма трудным делом. Оно может быть достигнуто на путях создания синтетических препаратов с высоким избирательным действием и отсутствием образования прочной связи между лекарством и белком.

Весьма перспективно составление комбинированных препаратов с потенцированным фармакотерапевтическим эффектом и максимально нейтрализованным отрицательным действием.

Микробиологи и химики вступили на путь создания вакцин, очищенных от дополнительных белковых антигенов. Будут предприняты дальнейшие усилия по замене белковых антитоксических сывороток синтетическими сравнительно низкомолекулярными антитоксинами.

Неоценимую услугу населению и медицине окажет изыскание новых химиотерапевтических средств с минимумом отрицательных свойств. Несомненно интересна идея индивидуальной десенсибилизации лекарственной аллергии, но она пока не подкрепляется реальными успехами. Научная разработка профилактики лекарственной непереносимости в отдельных лабораториях начала проводиться около 20—30 лет назад, но интерес к этой проблеме широких фармакологических, фармацевтических и врачебных кругов начинает появляться лишь теперь.

В решении сложных вопросов охраны населения от различных осложнений лекарственного лечения существенную роль может сыграть значительное ограничение или лучше всего, полная ликвидация самолечения.

Самолечение приводит к тому, что человек не получает своевременной квалифицированной медицинской помощи и одновременно с этим может принести ущерб организму неумелым приемом лекарств. В СССР самолечение имеет малое распространение в силу бесплатной системы лечения и отсутствия рекламы медикаментов для населения. В нашей стране, в противоположность многим странам, производится только информация для врачей и фармацевтов о лекарственных средствах.

В последние десятилетия, в связи со значительной эффективностью лекарств, со стороны многих врачей и населения появились тенденции к усилению фармакомании (любовь к обильному назначению лекарств). Часто там, где можно, например, обойтись без антибиотиков, врачи стремятся назначить их, объясняя свое поведение «профилактикой возможных осложнений» или тем, что «так делают другие», или, наконец, приводя такой «веский» довод: «Сам больной просит лекарство».

Вред от пристрастия к приему лекарств огромен. Вот почему борьба с фармакоманией требует к себе постоянного усиленного внимания.

Лечение осложнений фармакотерапии

Необходимое условие лечения любого вида отрицательного действия лекарств — прекращение приема данного препарата. При легких осложнениях этого бывает вполне достаточно. В случаях острого тяжелого отравления необходимо принять меры по выделению препарата из организма и обезвреживанию их с помощью специфических антидотов.

Различные нежелательные явления, проявляющиеся в средней степени, успешно излечиваются с помощью патогенетических и симптоматических средств. Длительность такого лечения зависит от многих особенностей организма и примененного лечебного комплекса. Например, язвы желудка, возникшие после приема салицилатов, лечатся так же, как язвы другой этиологии. Медикаментозные поражения печени лечатся в соответствии с их патогенезом.

Весьма трудно поддаются лечению различные наркомании. Устойчивость излечения их невелика, так как наркоман под влиянием соответствующей компании нередко вновь приобретает пристрастие к наркотикам. В этих случаях существенную лечебную помощь оказывают трудотерапия, изоляция больного и постоянный строгий контроль за ним.

Иногда нужны большие усилия для лечения дизбактериозов, возникающих от нерационального применения антибиотиков. Поражения отдельных органов и всего организма, возникшие от проникновения во внутреннюю среду организма грибков, стафилококков, кишечной палочки и других микробных видов (сепсис) лечатся по правилам соответствующей специфической и патогенетической терапии с применением симптоматических средств.

Больные с врожденными уродствами в области опорно-двигательного аппарата находятся в компетенции хирурга. Врожденная недостаточность деятельности желез внутренней секреции или ферментов требует длительного диетического и специфического медикаментозного лечения по принципам заместительной терапии. Например, дети, рожденные с недостаточностью деятельности инсулярного аппарата, нуждаются в ограничении углеводов и введении гормона — инсулина — в течение всей жизни.

При хронических интоксикациях тяжелыми металлами или мышьяком необходимо провести ряд мероприятий, направленных на выведение их из организма. Известную пользу оказывают бальнеотерапия на серных водах, применение средств, улучшающих деятельность печени и желчевыделение, послабляющих и мочегонных средств.

В некоторых отягченных случаях выделению из организма тяжелых металлов и металлоидов способствуют специфиче-

ские антидоты — унитиол, ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) и другие соединения. В качестве неспецифического адсорбента вводятся в вену препараты поливилпирролидона (гемодез), со сравнительно небольшим молекулярным весом, частицы которых с адсорбированными ядами довольно скоро выделяются почками.

Лечение всего разнообразия лекарственной патологии, связанной с местным раздражающим, рефлекторным, токсическим видами отрицательного действия лекарственных препаратов, строится с учетом общих правил, патогенетической и стимулирующей терапии, с учетом особенностей функциональных и структурных нарушений. На первых порах лечения существенную помощь могут оказать функциональные антагонисты. Например, при отравлении фосфорорганическими препаратами и другими холиномиметиками весьма активными являются препараты атропина и других холинолитиков.

При применении транквилизаторов происходит восстановление психической деятельности, но одновременно с этим возникает побочное действие в виде расстройства двигательного аппарата экстрапирамидного происхождения.

Если отменить психотропное средство или уменьшить его дозу, то ослабляются побочные двигательные расстройства, но одновременно возвращаются в той или иной степени психические нарушения. Вполне очевидно, что в данном случае отменить препарат нежелательно. Лучше продолжать назначение лекарственного препарата и одновременно с этим давать корректоры из группы антипаркинсонических средств.

Врач, анализируя отрицательные явления фармакотерапии в каждом конкретном случае, выбирает в дальнейшем индивидуальный план лечения их и в то же время мероприятия по терапии основного заболевания. Таким образом, врач начинает иметь дело с двойного рода патологией. Одна патология — основная болезнь, вторая — наслоение осложнений лекарственного лечения.

Если невозможно устранить отрицательное побочное или токсическое действие данного медикамента и необходимо безотлагательно лечить основное заболевание, врач обычно применяет лекарственный препарат аналогичного фармакотерапевтического действия, но из другой химической группы.

Лечение лекарственных аллергических реакций включает обязательную отмену не только данного препарата, но и всех препаратов этой же химической группы, а также лекарственных средств из сходных химических групп.

Весьма эффективно комплексное применение антигистаминных симпатикомиметических и дегидратирующих средств. В случаях крапивницы, зуда, отеков, насморка достаточно назначить одновременно таблетку любого антигистаминного препарата, таблетку эфедрина и кофеина. Прием этих средств

производится до еды за 20—30 минут 3—4 раза в день в течение 1—3 дней. Для ускорения действия указанные препараты можно ввести внутримышечно.

Самой опасной аллергической реакцией является лекарственный анафилактический шок. Он возникает вслед за введением лекарства и сопровождается удушьем, болью в груди, страхом, резким снижением артериального давления, слабостью и нередко потерей сознания. В одних случаях смерть наступает в течение ближайших 30 минут при явлениях удушья, в других — через 24—48 часов от острой почечной недостаточности, сердечной и сосудистой недостаточности, обильных желудочно-кишечных кровотечений. После благоприятного исхода у больных на некоторое время остаются кожный зуд, крапивница, нарушения деятельности многих органов и пониженная активность.

При анафилактическом шоке производится незамедлительно активная фармакотерапия. Для ликвидации сердечно-сосудистой недостаточности в вену или мышцу вводятся симпатикомиметики: ампульные адреналин или норадреналин по 0,5—1 *мл*. В силу кратковременности действия одновременно с ними вводят 1 *мл* 5% эфедрина. Эти препараты можно держать в одном шприце. В случае надобности инъекции адреналина и норадреналина в количестве 0,5 *мл* (в мышцу) повторяются через 10—15 минут (до выведения больного из тяжелого состояния). Сразу же (вслед за введением симпатомиметиков) в вену или мышцу вводят любые антигистаминные ампульные препараты: или 2 *мл* 2,5% пипольфена (дипразина), или 2 *мл* 1% супрастина, или 2 *мл* 1% димедрола. Эти препараты препятствуют дальнейшему развитию тяжелых болезнетворных явлений. Действие их продолжается в течение 4—6 часов. Поэтому бывает достаточно однократной инъекции.

В тяжелых случаях лекарственного шока вслед за указанными мероприятиями в вену или мышцу вводятся глюкокортикоидные гормональные препараты: или 30 *мг* гидрохлорида преднизолона, или 4 *мг* дексамезатона, или 50 *мг* гидрокортизона. При отсутствии растворимых препаратов глюкокортикоидных гормонов делают внутримышечные вливания 5 *мл* суспензии гидрокортизона либо же 5 *мл* кортизона с содержанием по 125 *мг* в 1 *мл*. Препараты глюкокортикоидного действия уменьшают реакцию антигена с антителом и ее неблагоприятные последствия.

Во время шока часто наступает бронхиальная астма, вызывающая асфиксию вследствие спазма мускулатуры бронхов. Устранение ее достигается медленным внутривенным введением 10 *мл* 2,4% эуфиллина с 20 *мл* раствора глюкозы или внутримышечным введением 2 *мл* 12% раствора эуфиллина.

В лечении лекарственного анафилактического шока заметную помощь оказывает уменьшение скорости всасывания в кровь лекарственного препарата. Поэтому на место внутримышечного введения препарата кладется пузырь со льдом. В это место вводится адреналин или норадреналин в количестве 0,5 *мл*. Если инъекция сделана в мышцы бедра или плеча, то выше накладывается жгут.

Весьма интересна идея разрушения препарата или его связывания. При возникновении шока от инъекции любого препарата пенициллина вводят фермент пенициллиназу внутримышечно в количестве 1 млн. ед. в объеме 2 *мл* физиологического раствора.

Если состояние больного заметно не улучшается, производится капельное внутривенное вливание около 300 *мл* физиологического раствора или 5% раствора глюкозы совместно с 1 *мл* ампульных растворов адреналина или норадреналина и с добавлением одного из глюкокортикоидных гормонов (30 *мг* преднизолона, 50 *мг* гидрокортизона).

При ослаблении деятельности левого желудочка (нарастание сердечно-легочной недостаточности) вводится медленно внутривенно 0,5 *мл* ампульного строфантина в объеме 10—20 *мл* физиологического раствора или глюкозы.

Лечение лекарственной болезни требует длительного времени. Непременное условие — отмена всех лекарств, обладающих аллергенными свойствами. В основе лекарственной болезни лежат аутоаллергические иммунные процессы с системным поражением соединительной ткани, приближающимся к красной волчанке или другим коллагенозам. Аутоиммунные процессы возникают вследствие длительного приема аллергенных лекарств (антибиотики, противостолбнячная сыворотка, сульфаниламиды, тяжелые металлы и др.). Такие больные нуждаются в госпитализации и подборе адекватных доз глюкокортикоидных гормонов, других симптоматических средств.

У больных с лекарственной болезнью особое внимание обращается на лечение кроветворного аппарата, печени, почек, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта при постоянном регулировании деятельности ведущей пораженной системы.

* * *

Медикаменты приобретают все более важное значение в лечении и профилактике заболеваний.

Рациональный выбор лекарственных средств, адекватное индивидуальное дозирование их и целесообразные схемы назначения позволяют врачам избежать многих проявлений возможного неблагоприятного действия лекарств.

ФАРМАКОЛОГИЯ: ВЗГЛЯД НА БУДУЩЕЕ

В медицинской науке, как и в других областях научных знаний, сейчас происходит дифференциация. Она все чаще сочетается с широким синтезом различных отраслей науки. Только при этом условии можно избежать возникновения односторонних, метафизических выводов и представлений.

Глубокая техническая революция, происходящая в науке, в том числе и в медицинской, оказывает значительное влияние на методологические направления исследований.

Роль науки, возможность ее опережающего развития по отношению к непосредственным запросам практики резко возрастают.

С помощью различных методик накапливается огромное количество новых фактов, требующих определенной систематизации и философского осмысления. А последнее составляет уже предмет методологии.

Наши ученые расценивают получаемые новые факты с позиций диалектического материализма.

Современная медицинская наука располагает ныне большими, чем прежде, возможностями для изучения нормальной и патологической жизнедеятельности организма. Но сравнительно точная информация об отдельных сторонах деятельности изучаемого процесса может, повторяем, страдать односторонностью. Поэтому особое внимание следует уделять целостным характеристикам организма.

Будущее медицины тесно связано с развитием других наук: биологии, химии, физики, математики. Достижения в этих областях позволяют организовывать медицинские научные исследования на еще более высоком техническом уровне.

Главные направления деятельности медицинских научных учреждений нашей страны органически связаны с важнейшими задачами советского здравоохранения. В соответствии с этим особое внимание уделяется проблемам сердечно-сосудистой патологии, онкологии, микробиологии и в особенности вирусологии, а также другим актуальным проблемам. В настоящее время коллективный разум отечественных ученых обращен на развитие фундаментальных исследований социально-гигиенических аспектов профилактики болезней и реабилитации, а также на изыскание и внедрение новых методов и средств профилактики, диагностики и лечения заболеваний.

Но наука не может жить лишь сегодняшним днем, и основная цель прогнозирования медицинских исследований — определение наиболее вероятных путей развития важнейших проблем, научно обоснованное предвидение уровня развития их в будущем, а также установление оптимальных сроков решения крупных комплексных задач, необходимых материальных и трудовых затрат, возможностей практического использования предполагаемых полученных результатов.

В этой главе мы расскажем о современном состоянии и перспективах развития основных, наиболее важных направлений отечественной фармакологии.

Фармакология в последние десятилетия достигла больших успехов. Ее быстрый прогресс в значительной степени обусловлен развитием синтетической химии. В результате изучения зависимости фармакологического эффекта от химического строения вещества были синтезированы мно-

гие ценные лекарства: высокоэффективные психотропные, болеутоляющие, сердечные, гормональные, витаминные и другие средства.

Говоря о прогнозах развития фармакологии на 15—20 лет, следует выделить два основных направления.

Первое — создание веществ, позволяющих регулировать психические функции человека. Новые психотропные средства были получены в 50-х годах. Благодаря им достигнуты значительные успехи в лечении душевнобольных. В ближайшие годы предполагается создание новых оригинальных препаратов, влияющих на эмоции. В связи с необходимостью длительного лечения психических болезней особое внимание фармакологов будет обращено на создание препаратов, не вызывающих привыкания. Область применения психотропных средств не будет ограничиваться лечением психически больных людей. Эти препараты будут использованы в терапии, анастезиологии, акушерстве и т. д. Наиболее активные из них в комбинации с мощными анальгетиками будут шире использоваться для нейролептанальгезии — состояния, при котором можно проводить любые оперативные вмешательства без использования обычных наркотических средств.

Важное место в исследованиях по психофармакологии будет отведено также подбору рациональных комбинаций при применении психотропных веществ. Это может повысить эффективность терапии и снизить побочные действия и осложнения. Будет продолжено изучение общих закономерностей действия психотропных средств на организм: всасывание, распределение, инактивирование и выделение из организма наиболее важных препаратов.

Успешное решение проблемы направленного синтеза психофармакологических средств потребует усиления связи между химическими, физико-химическими, фармакологическими, биохимическими, морфологическими, клиническими исследованиями.

Второе важное направление современной фармакологии — создание средств, регулирующих деятельность сердца и сосудов. Здесь прежде всего следует ожидать внедрения в практику синтетических гликозидов, их аналогов и других сердечных средств взамен получаемых в настоящее время из растительного сырья. Еще большее развитие получат исследования по влиянию фармакологических веществ на процессы метаболизма, в том числе на обмен холестерина при атеросклерозе.

Предполагается создание лекарств, улучшающих обмен веществ в сердечной мышце, расширяющих коронарные и мозговые сосуды, а также препаратов, предупреждающих развитие стенокардии, инфаркта миокарда, гипотензивных средств. Еще большее развитие получит проблема фармакологического воздействия на обменные процессы в организме — изыскание противосклеротических веществ.

Химиотерапия злокачественных опухолей получила свое научное обоснование примерно 15 лет назад. Противоопухолевые лекарственные препараты разделяют на три группы алкилирующие средства, антиметаболиты, антибиотики и другие природные соединения.

Алкилирующие соединения, взаимодействия с фосфатными группами высокополимерной ДНК приводят к структурным изменениям последней, в результате чего клетки становятся нежизнеспособными.

Другая группа противоопухолевых препаратов — антиметаболиты и антивитамины. Эти химические вещества, вступая в конкурентные отношения с их предшественниками, нарушают синтез нуклеиновых кислот.

К третьей группе противоопухолевых препаратов относятся антибиотики противоопухолевого действия.

К природным противоопухолевым соединениям относятся колхицин и ряд гормональных препаратов. Из колхицина, например, выделен активный препарат омаин, являющийся высокоэффективным средством для лечения рака кожи и нижней губы.

К сожалению, многие активные противоопухолевые средства при их системном применении поражают не только опухолевые клетки, но и здо-

ровые ткани. Поэтому химиотерапевтические препараты стали применять регионарно методом инфузии и перфузии, что позволяет создать максимальную концентрацию лекарства в зоне опухоли и в то же время снизить его концентрацию в организме.

За последние 25 лет в разных странах, в том числе в СССР, создано около 40 противоопухолевых препаратов (включая гормональные), вызывающих тот или иной эффект при 30 формах злокачественных опухолей (включая гемобластозы).

Принимая во внимание, что за каждые 5 лет в прошлом создавалось от 5 до 10 новых противоопухолевых препаратов, следует предположить, что в предстоящие 3—4 пятилетия будет создано еще по меньшей мере 20 препаратов и общее количество их достигнет 60, а может быть, и превысит это число.

Надо полагать, что химиотерапия наиболее распространенных опухолей постепенно станет более эффективной.

Перспективы химиотерапии рака в СССР на ближайшие 15—20 лет хорошие. В новом огромном онкологическом центре, который будет построен по решению правительства, химиотерапии отводится должное место и все звенья ее получат возможность быстрого развития.

В настоящее время химиотерапии ежегодно подвергаются тысячи онкологических больных. Если с помощью лекарственного лечения жизнь их будет продлеваться по крайней мере на 5 лет, это даст огромный моральный и экономический эффект, так как большинство больных находятся в работоспособном возрасте.

Благодаря современным методам исследования — микроэлектродной технике, биохимическому направлению в фармакологии, использованию метода радиоактивных изотопов — можно ожидать успехов в раскрытии механизмов фармакологического действия на клеточном и даже молекулярном уровне, что будет способствовать более рациональному применению лекарств в клинике.

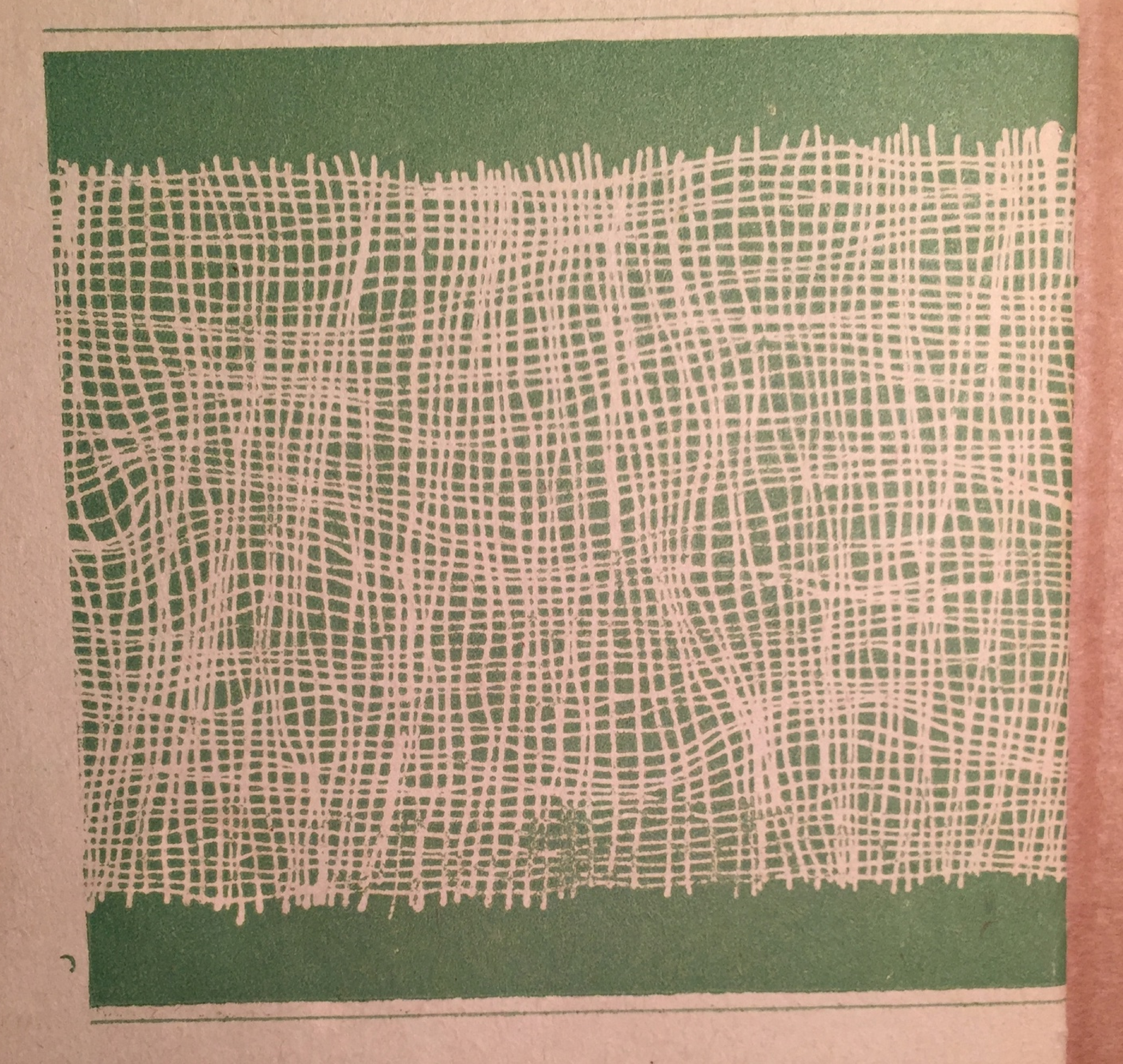
Современная фармакология стремится к максимальному использованию достижений химии, биохимии, физики, электроники, математики, морфологии. Это сказывается как в постановке различных фармакологических проблем, так и в подходах к их решению. Таким проявлением указанных тенденций является разработка круга вопросов, который называют молекулярной фармакологией. Есть основания полагать, что в ближайшие десятилетия эта область знаний, исследующая первичную фармакологическую реакцию, получит широкое развитие.

Сейчас известно, что действие любого лекарственного вещества определяется его физико-химическими свойствами, молекулярной структурой (величина молекулы, форма и расположение в пространстве), биохимическими превращениями организма, связью с реактивными группами рецептора, влиянием лекарств на ферменты и т. д. Эти факторы должны быть в дальнейшем учтены при решении вопроса о механизмах действия фармакологических веществ. Расшифровка их на клеточном и молекулярном уровне сможет в дальнейшем помочь направленному синтезу препаратов. Раскрытие же строения и свойств физиологически активных веществ может позволить в дальнейшем судить о структуре и механизмах действия многообразных биологических рецепторов, с которыми избирательно реагируют лекарственные вещества.

П. СЛОВУТСКИЙ,
врач, журналист

6 коп.

Индекс
70100



ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЗНАНИЕ»
Москва 1971